

(19) **BUNDESREPUBLIK**

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

Offenlegungsschrift

DE 4420523 A1

(51) Int. Cl. 6:

A 61 K 31/41

A 61 K 31/16

A 61 K 31/21

A 61 K 31/095

A 61 K 31/13

A 61 K 33/24

(21) Aktenzeichen: P 44 20 523.6

(22) Anmeldetag: 13. 6. 94

(43) Offenlegungstag: 14. 12. 95

(71) **Anmelder:**

Cassella AG, 60386 Frankfurt, DE

(72) **Erfinder:**

Bohn, Helmut, Dr., 61137 Schöneck, DE; Klemm,
Peter, Dr., 55128 Mainz, DE; Schönafinger, Karl, Dr.,
63755 Alzenau, DE

(54) **Verwendung von NO-freisetzenden Verbindungen zur Behandlung und Vorbeugung von systemischen Entzündungssyndromen**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von NO-freisetzenden Verbindungen, beispielsweise Sydoniminen, Furoxanen, 1,2,3,4-Oxtriazolium-5-olaten und -5-imaten, S-Nitrosothiolen, Salpetrigsäureestern, Salpetersäureestern, Amin-NO-Addukten oder NO-Metall-Komplexen, zur Vorbeugung und Behandlung von systemischen Entzündungssyndromen (SIRS) infektiöser und nicht-infektiöser Genese.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 10. 95 508 050/362

16/33

Beschreibung

Stickstoffmonoxid (NO) spielt in verschiedensten physiologischen Prozessen eine bedeutende Rolle (siehe z. B. R. Henning, Nachr. Chem. Tech. Lab. 41 (1993), S. 413). So wirkt es z. B. relaxierend auf die glatte Muskulatur bestimmter Blutgefäße und hat prinzipiell eine blutdrucksenkende Wirkung. NO-freisetzende Verbindungen, z. B. das Molsidomin, werden als Wirkstoffe zur Behandlung der Angina pectoris eingesetzt. Auch antithrombotische und antiadhäsive Wirkungen von NO-Donoren sowie ihre Einsatzmöglichkeit bei erektilen Dysfunktionen sind beschrieben. Bisher nicht bekannt war, daß NO-Donoren aber auch zur Behandlung und Vorbeugung des systemischen Entzündungssyndroms geeignet sind.

Mit einer systemischen Entzündung oder Sepsis reagiert der tierische und der menschliche Organismus auf eine Infektion. Klinisch geht die systemische Entzündungsreaktion einher mit einer letztlich massiven Beeinträchtigung der Hämodynamik, der Respiration und des Stoffwechsel. Die Tatsache, daß auch nicht-infektiöse Noxen zu sehr ähnlichen Entzündungsreaktionen führen können, führte zur Einführung des übergeordneten Begriffs des systemischen Entzündungssyndroms (SIRS = systemic inflammatory response syndrom).

SIRS wurde erstmals 1991 von dem American College of Chest Physicians and der Society for Critical Care Medicine definiert. Unter SIRS versteht man eine systemische Entzündungsreaktion auf eine Vielzahl von pathologischen Einflüssen (infektiöser und nicht-infektiöser Art). Zu nennen sind u. a. Infektionen mit gramnegativen Bakterien, hämorrhagische, traumatische, toxische und allergische Schockzustände, Pancreatitis, multiple traumatische Zustände, immunvermitteltes Organversagen sowie die exogene Verabreichung von Zytokinen zur Chemotherapie. Beim Menschen liegt der Zustand des SIRS vor, wenn mindestens zwei der folgenden Veränderungen auftreten:

- (1) Körpertemperatur über 38°C oder unter 36°C;
- (2) Herzfrequenz höher als 90 Schläge pro Minute;
- (3) Atemfrequenz höher als 20 pro/min oder CO₂-Partialdruck unter 32 mm Hg;
- (4) Leukozytenzahl höher als 12.10⁹/L oder niedriger als 4·10⁹/L

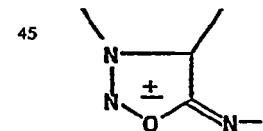
Diese Zustände sind dabei als akute Veränderungen innerhalb des Krankheitsgeschehens zu verstehen, ohne daß eine eigene (spezielle) Ursache für die jeweilige pathologische Abweichung nachweisbar ist.

In Anbetracht des mit den genannten, SIRS-auslösenden Schockzuständen verbundenen Blutdruckabfalls wird im Stand der Technik eine Hemmung der NO-Produktion des Körpers als geeignete Behandlungsmöglichkeit angesehen. So offenbart z. B. die WO-A-93/13055 den Einsatz von Amidino-Derivaten, die Hemmstoffe der NO-synthetisierenden Enzyme sind, bei Entzündungsscheinungen und zur Bekämpfung des Blutdruckabfalls. Ums so überraschender ist es, daß nun gefunden wurde, daß NO-freisetzende Verbindungen für die Behandlung des systemischen Entzündungssyndroms hervorragend geeignet sind und dabei in der Lage sind, auf potentiell lebensbedrohliche Situationen normalisierend und mildernd einzuwirken.

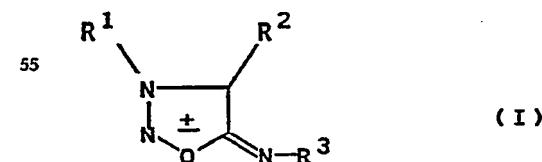
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von NO-freisetzenden Substanzen als Wirkstoffe zur Vorbeugung und Behandlung von systemischen Entzündungssyndromen.

Geeignete Substanzen aus unterschiedlichen Substanzklassen, aus denen nach unterschiedlichen biochemischen Mechanismen NO freigesetzt wird, sind in einer Reihe von Dokumenten beschrieben. So eignen sich z. B. verschiedene Klassen von heterocyclischen Verbindungen als erfindungsgemäß verwendbare NO-Lieferanten.

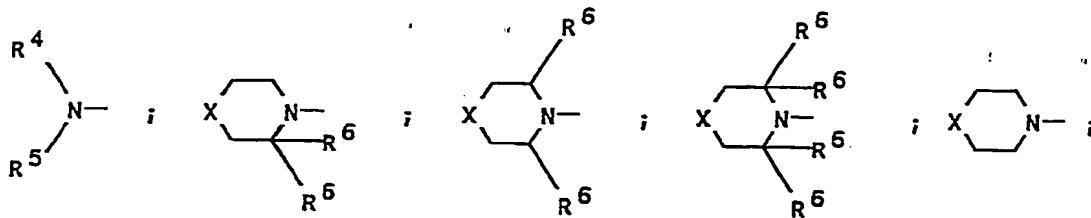
Eingesetzt werden können z. B. Sydnonimine, also Verbindungen, die das Strukturelement



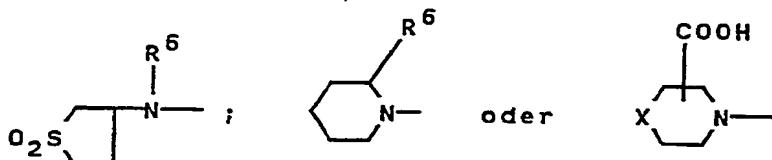
enthalten, insbesondere z. B. die Sydnonimine der allgemeinen Formel I,



in der R¹ eine Aminogruppe der Formel



10



15

bedeutet;

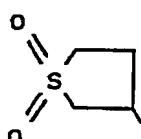
R² Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Aryl-O-alkyl, Arylalkyl-O-alkyl, Aryl-S-alkyl, Arylalkyl-S-alkyl, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkyl oder Alkenylthioalkyl bedeutet;

R³ Wasserstoff, —NO, die Gruppe —SO₂R⁸ oder die Gruppe —COR⁷ bedeutet;

R⁴ Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Bicycloalkyl, Tricycloalkyl, Alkyl-X-alkyl, Arylalkyl, das im Arylteil auch durch Alkyl oder Halogen substituiert sein kann, Hydroxyalkyl, einen über eine Alkylenkette gebundenen heterocyclischen Ring oder einen Rest

20

25



30

bedeutet;

R⁵ Wasserstoff bedeutet oder eine der Bedeutungen von R⁴ hat;

R⁶ Alkyl bedeutet;

R⁷ Aryl, durch 1 bis 3 Halogenatome und/oder 1 bis 3 Alkylreste und/oder 1 bis 3 Alkoxyreste und/oder 1 oder 2 Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituiertes Aryl, Arylalkenyl, Bicycloalkyl, Tricycloalkyl, Bicycloalkoxy, Tricycloalkoxy, Aryloxy, Alkoxy carbonyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl oder OR² bedeutet oder eine der Bedeutungen von R² hat, wobei R² hier nicht für Halogen steht;

R⁸ Alkyl, Aryl, Alkylaryl, Halogenaryl oder Dialkylamino bedeutet;

X NR⁴, NSO₂R⁸, NCO₂Alkyl, S(O)_nO, (CH₂)_m oder eine direkte Einfachbindung bedeutet;

n 0, 1 oder 2 ist;

m 1, 2 oder 3 ist; und

und ihre pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze.

Alkylreste und Alkenylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Alkylreste haben bevorzugt 1 bis 8 C-Atome, besonders bevorzugt 1 bis 4 C-Atome, Alkenylreste bevorzugt 3 bis 6 C-Atome. Diese Aussagen gelten auch, wenn die Reste in Verbindung mit anderen Gruppen, z. B. als Alkoxy, Arylalkyl usw. oder z. B. als Alkylenketten vorliegen. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Hexyl und n-Octyl. Ganz besonders bevorzugte Alkylreste sind Ethyl und insbesondere Methyl. Beispiele für Alkenylreste sind Allyl und 3-Methyl-2-but enyl.

35

40

45

50

55

60

65

Cycloalkyl hat bevorzugt 3 bis 8, besonders bevorzugt 5 bis 7 C-Atome und bedeutet ganz besonders bevorzugt Cyclopentyl und Cyclohexyl. Bicycloalkyl hat bevorzugt 7 bis 14 C-Atome. Tricycloalkyl hat bevorzugt 7 bis 16 C-Atome.

Halogens bedeutet bevorzugt Fluor, Chlor, Brom oder Iod, besonders bevorzugt Fluor oder Chlor.

Aryl hat bevorzugt 6 bis 10 C-Atome und bedeutet besonders bevorzugt α- oder β-Naphthyl oder insbesondere Phenyl. Arylalkyl ist bevorzugt Benzyl und Phenylethyl, insbesondere 2-Phenylethyl. Aryl-O-alkyl ist bevorzugt Phenoxy methyl und Phenoxy ethyl. Entsprechendes gilt für Aryl-S-alkyl. Arylalkyl-S-alkyl ist beispielsweise Benzylmercaptomethyl.

Ein heterocyclischer Ring ist bevorzugt ein 5-Ring- oder 6-Ring-Heterocylus mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, beispielsweise ein Pyridyl- oder Imidazolylrest oder ein Pyrrolidino-, Piperazino-, Piperidino-, Thiomorpholino- oder Morphinorest, der auch substituiert sein kann, z. B. durch Methyl- oder Oxogruppen.

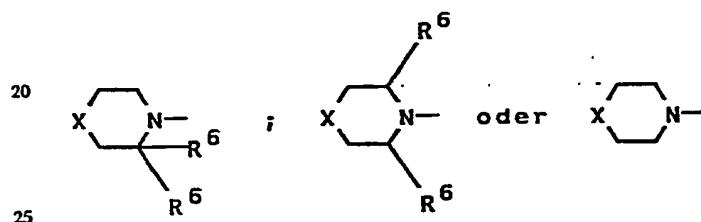
Die Arylreste können unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert sein, wobei jedoch auch bei einer Trisubstitution nur maximal 2 Nitrogruppen vorhanden sein können, wie beispielsweise 2-Methyl-4,6-dinitrophenyl und 2-Chlor-6-methyl-4-nitrophenyl. Beispiele für Substituenten am Arylrest sind Alkyl, Alkoxy, Halogen,

Nitro, Amino, Alkyl- und Dialkylamino, Alkanoylamino, Hydroxy, Cyan, Trifluormethyl, Alkoxycarbonyl, Carbamoyl und Sulfamoyl. Als Halogensubstituenten für die Arylreste kommen z. B. Fluor, Chlor und Brom in Betracht. Als für R⁷ stehende Arylreste sind insbesondere zu nennen: Methylphenyl (= Tolyl), Nitrophenyl und Chlorophenyl, insbesondere 4-Nitrophenyl und 4-Chlorophenyl, sowie ganz besonders Methoxyphenyl, speziell

5 4-Methoxyphenyl.

Die Sydnonimine der allgemeinen Formel I bilden mit anorganischen und organischen Säuren Salze. Erfindungsgemäß einsetzbar sind insbesondere Salze mit pharmakologisch annehmbaren Säuren, beispielsweise Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Naphthalindisulfonsäuren, insbesondere Naphthalindisulfonsäure(1,5), Phosphor-, Salpeter-, Schwefel-, Oxal-, Milch-, Wein-, Essig-, Salicyl-, Benzoe-, Ameisen-, Propion-, Pivalin-, Diethylessig-, Malon-, Bernstein-, Pimelin-, Fumar-, Malein-, Apfel-, Sulfamin-, Phenylpropion-, Glucon-, Ascorbin-, Isonicotin-, Methansulfon-, p-Toluolsulfon-, Zitronen- oder Adipinsäure. Besonders bevorzugt sind die Hydrochloride, aber auch saure Salze mehrwertiger Säuren, z. B. der Phosphor- oder Fumar- und insbesondere der Malein- oder Weinsäure.

Bevorzugt werden Sydnonimine der allgemeinen Formel I oder ihre Säureadditionssalze erfundungsgemäß eingesetzt, in denen R¹ für eine Aminogruppe der Formeln



steht.

X steht bevorzugt für O, CH₂ oder S(O)_n.

R⁶ steht bevorzugt für Methyl.

30 Besonders bevorzugte Reste R¹ sind Morpholino, 2,6-Dimethylpiperidino, insbesondere cis-2,6-Dimethylpiperidino, 3,3-Dimethylthiomorpholino sowie dessen S-Oxid und S,S-Dioxid.

R² steht bevorzugt für Wasserstoff.

R³ steht bevorzugt für Wasserstoff oder die Gruppe -COR⁷.

35 R⁷ steht bevorzugt für Methyl, Ethyl, Ethoxy oder Phenyl, das auch durch einen Rest aus der Reihe Methyl, Chlor und Methoxy, insbesondere durch einen Methoxyrest, substituiert sein kann, speziell in der 4-Position.

Besonders bevorzugte Reste R³ sind 4-Methoxybenzoyl, Ethoxycarbonyl und Wasserstoff, wobei es im letzteren Fall ganz besonders bevorzugt ist, das Sydnonimin in Form eines Säureadditionssalzes einzusetzen.

Bevorzugt werden erfundungsgemäß eingesetzt das 3-(3,3-Dimethyl-1-oxo-1,4-thiazin-4-yl)sydnonimin, das 3-(3,3-Dimethyl-1,1-dioxo-1,4-thiazin-4-yl)sydnonimin, beide als Säureadditionssalze, und insbesondere das 3-(3,3-Dimethyl-1,4-thiazin-4-yl)sydnonimin als Säureadditionssalz, speziell als Sydnoniminium-hydrogenmaleat, das 3-(cis-2,6-Dimethylpiperidino)sydnoniminium-hydrogentartrat, das 3-Morpholinosydnonimin-chlorid (Linsidomin; SIN-1), das 3-(cis-2,6-Dimethylpiperidino)-N-(4-methoxybenzoyl)sydnonimin (Pirsidomin) und das N-Ethoxycarbonyl-3-morpholinosydnonimin (Molsidomin).

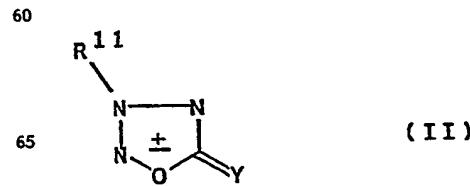
Sydnonimine der allgemeinen Formel I, ihre Herstellung sowie ihre Säureadditionssalze sind bekannt und z. B. beschrieben in der EP-A-499831, WO-A-93/18767, DE-A-16 20 501, DE-A-16 70 127, DE-A-16 95 897, EP-A-22343, EP-A-59356, EP-A-76952, EP-A-210474, EP-A-276710, EP-A-312773, EP-A-324408, EP-A-346684, EP-A-346694, EP-A-367036, EP-A-406659 und EP-A-406661, deren Inhalt Bestandteil der vorliegenden Offenbarung ist.

Erfindungsgemäß eingesetzt werden können auch Oxtiazolium-5-olate und Oxtiazolium-5-iminate, also

50 Verbindungen, die das Strukturelement

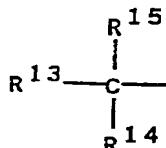


enthalten, insbesondere Oxtiazoliumolate und Oxtiazoliumiminate der allgemeinen Formel II,



in der Y für O oder NR¹² steht und R¹¹ für Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl, Arylalkyl, Aryl, das durch einen, zwei oder drei Reste aus der Reihe Halogen, (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro, Amino und Mono- oder Di-(C₁—C₄)-alkylamino substituiert ist, oder 5-, 6- oder 7-gliedriges Heteraryl mit einem, zwei oder drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und S steht, oder R¹¹ für Alkyl steht, das durch eine Carbamoylgruppe substituiert ist, die am Stickstoff auch einen oder zwei Alkylreste tragen kann oder deren Stickstoffatom Teil eines heterocyclischen Rings ist, sowie ihre pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze, wobei R¹² für Wasserstoff-, —NO, die Gruppe —SO₂R⁸ oder die Gruppe —COR⁷ steht, worin R⁷ und R⁸ wie oben angegeben definiert sind.

Bevorzugt steht R¹¹ für den Rest der Formel



10

15

wobei

R¹³ für (C₁—C₄)-Alkyl oder den Rest —CONR¹⁶R¹⁷ steht;
R¹⁴ und R¹⁵ für gleiches oder verschiedenes (C₁—C₄)-Alkyl stehen;
R¹⁶ für Wasserstoff oder (C₁—C₄)-Alkyl steht und
R¹⁷ für (C₁—C₄)-Alkyl steht oder

20

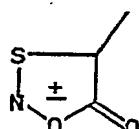
R¹⁶ und R¹⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden.

Die bei den erfindungsgemäß einsetzbaren Sydnoniminen gegebenen Erläuterungen zu Alkylgruppen etc. gelten hier entsprechend. Bevorzugt ist es, wenn Y für O steht. R¹⁴ und R¹⁵ stehen bevorzugt beide für Methyl, R¹³ steht bevorzugt für Ethyl oder für einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazinocarbonylrest. Die Verbindungen der allgemeinen Formel II und ihre Herstellung sind z. B. in der EP-A-392233 und der WO-A-94/03442.

25

Ebenso können erfindungsgemäß eingesetzt werden mesoionische Oxathiazolone, also Verbindungen, die das Strukturelement

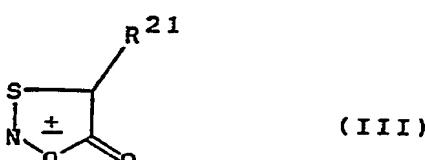
30



35

enthalten, insbesondere Verbindungen der allgemeinen Formel III,

40



45

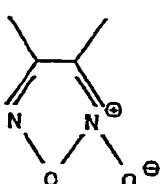
in der R²¹ für Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl, Arylalkyl, Aryl, das durch einen, zwei oder drei Reste aus der Reihe Halogen, (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro, Amino und Mono- oder Di-(C₁—C₄)-alkylamino substituiert ist, oder 5-, 6- oder 7-gliedriges Heteraryl mit einem, zwei oder drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und S steht.

50

Die bei den erfindungsgemäß einsetzbaren Sydnoniminen gegebenen Erläuterungen zu Alkylgruppen etc. gelten hier entsprechend. Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind beschrieben in der US-A-5087631.

55

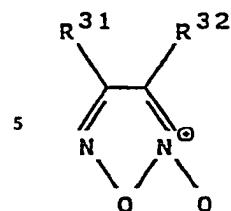
Eine weitere Klasse von Heterocyclen, die erfindungsgemäß einsetzbare NO-Lieferanten sind, sind Furoxane, also Verbindungen, die das Strukturelement



60

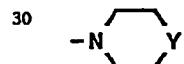
65

enthalten, insbesondere Furoxane der allgemeinen Formel IV,



(IV)

10 in der einer der Substituenten R³¹ und R³² für den Rest —CO—R³³ und der andere für den Rest —CH₂—R⁴¹ steht, worin R³³ für Hydroxy, Alkoxy, Cycloalkyloxy, Arylalkyloxy oder für den Rest —NR³⁴R³⁵ steht; R³⁴ und R³⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Heteroarylalkyl, R³⁶R³⁷N-Alkyl, R³⁶O-Alkyl, R³⁶O—CO-Alkyl, R³⁶R³⁷N—CO-Alkyl oder Alkyl-CO—(R³⁶N)-alkyl stehen oder
15 R³⁴ und R³⁵ zusammen mit dem diese bindenden Stickstoffatom einen Heterocyclus bilden, der auch durch Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Hydroxy, Acetoxy, Benzyl, Phenethyl oder Aryl ein- oder mehrfach substituiert sein kann; R³⁶ und R³⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Benzyl, Phenethyl oder Aryl stehen;
20 R⁴¹ für Hydroxy, Amino, den Rest R⁴²O_n, den Rest R⁴²NH—, Dialkylamino, Formyloxy, Formylamino, Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, einen Rest aus der Reihe R⁴²CO—O—, R⁴²CO—NH—, H₂N—CO—NH—, Alkyl-NH—CO—NH—, Aryl-NH—CO—NH—, O₂N—O—, (CH₃)₃Si—O—, Hydroxylalkyl-NH—, Dialkylaminoalkyl-NH—, Alkyl-O—CO—NH—, Arylalkyl-O—CO—NH—, Alkyl-O—CO—O—, Arylalkyl-O—CO—O— und R⁴³CO—O—, den Rest R⁴²—S(O)_n—, einen Rest aus der Reihe Aminoalkyl-S(O)_n—, Hydroxylalkyl-S(O)_n—, Alkyloxycarbonylalkyl-S(O)_n und Carbamoylalkyl-S(O)_n—, das am Stickstoff auch durch einen oder zwei Alkylreste oder durch Arylalkyl, Heteroarylalkyl, Hydroxylalkyl oder Dialkylaminoalkyl substituiert sein kann oder dessen Stickstoffatom Teil eines Pyrrolidin-, Piperidin-, Morphinol-, Thiomorpholin- oder Piperazinringes ist, den Rest Alkyl-CO—S—, den Rest Aryl-CO—S— oder den Rest



steht;

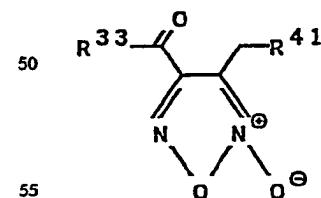
35 R⁴² für Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl steht; R⁴³ für Alkyl steht, das durch Alkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Chlor, Hydroxy, Acetoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl, den Rest Alkyl-S(O)_n—, den Rest Aryl-S(O)_n— den Rest Arylalkyl-S(O)_n— oder Rest Alkenyl-S(O)_n— substituiert ist;

40 Y für O, NH, Alkyl-N, Aryl-N, Arylalkyl-N, Alkanoyl-N, Alkoxy carbonyl-N, Alkylsulfonyl-N, Carbamoylmethyl-N, Carbamoylmethyl-N, das am Carbamoyl-Stickstoffatom durch einen oder zwei Alkylreste oder durch Arylalkyl, Heteroarylalkyl oder Hydroxylalkyl substituiert ist, CH₂, CH₂—CH₂, S(O)_n oder eine direkte Einfachbindung steht;

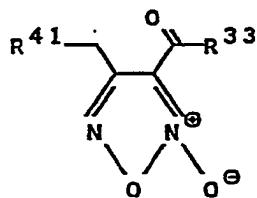
45 n für 0, 1 oder 2 steht;

sowie ihre pharmakologisch annehmbaren Salze.

45 Erfnungsgemäß verwendbar sind also sowohl die Furoxane der allgemeinen Formel IVa als auch die der allgemeinen Formel IVb,



(IVa)



(IVb)

60 ebenso wie Mischungen der isomeren Furoxane in beliebigen Mengenverhältnissen.

Ebenso können erfungsgemäß auch Furoxane der allgemeinen Formel IV eingesetzt werden, in der beide Substituenten R³¹ und R³² für den Rest —CO—R³³ stehen, wobei die in den Resten R³¹ und R³² enthaltenen Reste R³³ gleich oder verschieden sein können und die oben angegebenen Bedeutungen haben können, oder Furoxane der allgemeinen Formel IV, in der einer der Reste R³¹ und R³² für den Rest —CO—R³³ und der andere für Alkyl oder Cycloalkyl steht, oder Furoxane der allgemeinen Formel IV, in der einer der Reste R³¹ und R³² für Alkyl, Alkoxy, Aryl, den Rest Alkyl-S(O)_n— oder den Rest Aryl-S(O)_n— steht und der andere für den Rest Alkyl-S(O)_n oder den Rest Aryl-S(O)_n— steht, wobei n wie oben angegeben definiert ist.

Die bei den erfungsgemäß einsetzbaren Sydnoniminen gegebenen Erläuterungen zu Alkylgruppen etc.

gelten hier entsprechend.

Bevorzugt werden Furoxane der allgemeinen Formel IV eingesetzt, in denen einer der Substituenten R³¹ und R³² für Hydroxymethyl oder Alkanoyloxymethyl steht, besonders bevorzugt für Hydroxymethyl steht, und der andere für den Rest R³⁴R³⁵N—CO— steht.

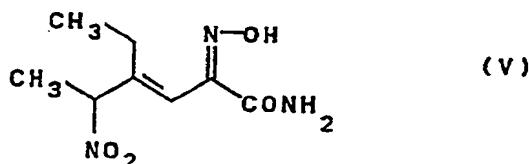
Bevorzugt steht einer der Substituenten R³⁴ und R³⁵ für Wasserstoff und der andere für Wasserstoff oder Alkyl.

Besonders bevorzugt stehen R³⁴ und R³⁵ gleichzeitig für Wasserstoff, oder es steht einer dieser beiden Reste für Wasserstoff und der andere für Isopropyl oder Methyl.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von Furoxanen der allgemeinen Formel IV, in der einer der beiden Substituenten R³¹ und R³² für den Rest —CH₂OH und der andere für den Rest —CONH₂ steht, insbesondere desjenigen Furoxans, in dem R³¹ für den Rest —CH₂OH und R³² für den Rest —CONH₂ steht.

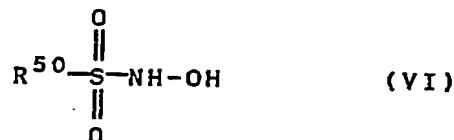
Erfnungsgemäß einsetzbare Furoxane sind beispielsweise beschrieben in DE-A-43 07 105.8, der WO-A-94/01422 oder bei W.Sliwa und A.Thomas, Heterocycles 23 (1985), 399—416, deren Inhalt Bestandteil der vorliegenden Offenbarung ist, oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Erfnungsgemäß eingesetzt werden können beispielsweise auch bestimmte Nitro-oxime, z. B. die Verbindung FK-409 (Formel V)



und ihre Derivate und Analoga, deren Synthese in der JP-A-05/294917, JP-A-03/240763 und der WO-A-93/10097 beschrieben ist.

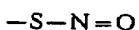
Weitere Substanzen, die als NO-Lieferanten erfungsgemäß eingesetzt werden können, sind Sulfhydroxamsäuren der allgemeinen Formel VI,



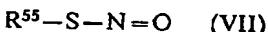
in der R⁵⁰ wie oben für R²¹ angegeben definiert ist.

Sulfhydroxamsäuren sind z. B. in Houben-Weyl-Müller, Methoden der Organischen Chemie, Band 9, Seite 655, Stuttgart 1955) beschrieben.

Ebenso können S-Nitrosothiole zur Behandlung und Vorbeugung von systemischen Entzündungssyndromen eingesetzt werden, also Verbindungen, die das Strukturelement

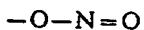


enthalten, insbesondere solche der allgemeinen Formel VII,



in der R⁵⁵ für Alkyl steht, oder beispielsweise Nitrosothiole aus der Reihe S-Nitroso-N-acetylpenicillamin, S-Nitrosoglutathion, S-Nitrosocystein und S-Nitrosocaptopril. Die Synthese von S-Nitrosothiolen ist beispielsweise in der EP-A-412699 und der US-A-5116861 beschrieben.

Eingesetzt werden können weiterhin Salpetrigsäureester, also Verbindungen, die das Strukturelement



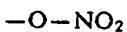
enthalten, insbesondere solche der allgemeinen Formel VIII,



in der R⁶⁰ für Alkyl steht.

Ein geeignetes Nitrit ist z. B. Isoamylnitrit. Die Salpetrigsäureester können in bekannter Weise durch Verestung der entsprechenden Alkohole hergestellt werden.

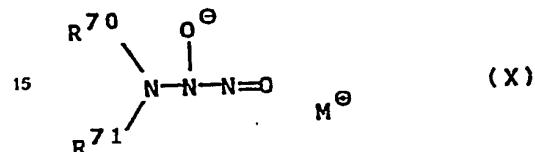
Ebenso können Salpetersäureester von ein- und mehrwertigen Alkoholen eingesetzt werden, also Verbindungen, die das Strukturelement



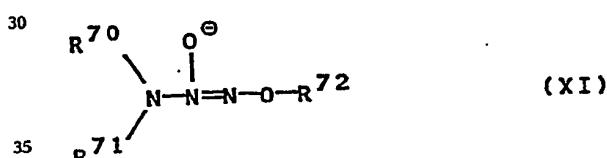
enthalten, insbesondere solche der allgemeinen Formel IX,



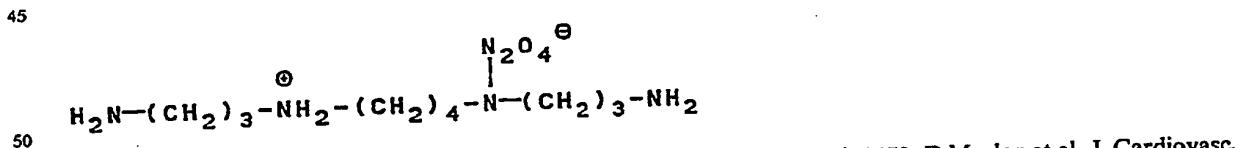
- 5 in der R⁶⁵ für Alkyl steht, oder beispielsweise Salpetersäureester aus der Reihe Nitroglycerin (= Glyceroltrinitrat), Isosorbiddinitrat (2-Nitrat und 5-Nitrat), Isosorbidmononitrat und Nicorandil. Weitere Beispiele für Nitrat sind z. B. in der EP-A-485723 und WO-A-91/12230 beschrieben.
 Eine weitere Klasse von erfundungsgemäß einsetzbaren NO-Lieferanten sind Anlagerungsverbindungen von
 10 NO an Amine, beispielsweise die sogenannten NONOate der allgemeinen Formel X,



- 20 in der einer der Reste R⁷⁰ und R⁷¹ für Wasserstoff und der andere oder beide, die dann gleich oder verschieden sein können, für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl oder Benzyl stehen oder R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morphinol-, Thiomorpholin oder Piperazinring bilden, der auch durch eine, zwei, drei oder vier Methylgruppen oder eine Carboxygruppe sowie — im Falle eines Piperazinringes — zusätzlich durch Alkyl, Aryl, Hetaryl oder Alkanoyl substituiert sein kann,
 25 und in der für ein Kationäquivalent eines anorganischen oder organischen Kations steht, beispielsweise für ein Kation eines Alkali- oder Erdalkalimetalls, wie Natrium, Kalium oder Calcium, oder für ein organisch substituiertes Ammoniumkation, insbesondere das Kation R⁷⁰R⁷¹NH₂⁺. Verbindungen der allgemeinen Formel X und ebenso einsetzbare Derivate davon, z. B. Verbindungen der allgemeinen Formel XI,



- 30 in der R⁷⁰ und R⁷¹ wie oben angegeben definiert sind und R⁷² für Alkyl steht, sind beispielsweise beschrieben in der US-A-5039705, der WO-A-93/07114, der WO-A-91/04022 und bei C.M.Maragos et al., J. Med. Chem. 34 (1991), 3242. Beispiele für erfundungsgemäß einsetzbare Verbindungen der allgemeinen Formel X sind das Diethylamin-NO-Addukt oder das Isopropylamin-NO-Addukt. Die oben gegebenen Erläuterungen zu Alkylresten usw. gelten für die Substanzen der Formel VI bis XI entsprechend.
 40 Ebenso sind aber Addukte von NO an andere Amine einsetzbar, z. B. an Polyamine, beispielsweise das Spermin, das mit NO das Addukt der Formel



- Auch NO-Metall-Komplexe, z. B. Natriumnitroprussid (Natriumpentacyanonitrosoferrat), können erfundungsgemäß eingesetzt werden.
 55 Bevorzugt werden bei der Behandlung von systemischen Entzündungssyndromen Sydnonimine und Furoxane als NO-freisetzende Substanzen eingesetzt.

Die überraschende außerordentlich protektive Wirkung NO-freisetzender Substanzen beim systemischen Entzündungssyndrom (SIRS) und ihre Eignung zur Behandlung und Vorbeugung bei diesem Krankheitsgeschehen kann z. B. in einem Modell der Sepsis am narkotisierten Schwein gezeigt werden, bei dem das Krankheitsgeschehen infektiös, durch Gabe von Lipopolysaccharid aus E. coli, ausgelöst wird. Durch Verabreichung einer NO-freisetzenden Substanz werden die durch das Lipopolysaccharid verursachten Veränderungen der hämodynamischen und respiratorischen Parameter und der Blutparameter unterdrückt oder abgeschwächt und der Allgemeinzustand wesentlich verbessert.

- 60 65 NO-freisetzende Verbindungen und ihre pharmakologisch annehmbaren Salze können daher am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen bei SIRS als Heilmittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die eine entrale oder parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis einer oder mehrerer

NO-freisetzender Verbindungen und/oder eines oder mehrerer Salze davon neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Hilfs- und Zusatzstoffen und gewünschtenfalls anderen Arzneiwirkstoffen enthalten.

Die Heilmittel können oral, z. B. in Form von Pillen, Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatinekapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen oder Aerosolmischungen verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z. B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z. B. in Form von Injektions- oder Infusionslösungen, oder perkutan, z. B. in Form von Salben, Tinkturen oder transdermalen therapeutischen Systemen erfolgen.

Zur Herstellung der pharmazeutischen Präparate können pharmazeutisch inerte anorganische oder organische Trägerstoffe verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapselfen kann man z. B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapseln und Suppositorien sind z. B. Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich z. B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glukose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Injektionslösungen eignen sich z. B. Wasser, Alkohole, Glyzerin, Polyole oder pflanzliche Öle.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z. B. Füllstoffe, Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-Mittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere NO-freisetzende Verbindungen oder ihre pharmakologisch annehmbaren Salze und noch andere therapeutisch wirksame Stoffe enthalten.

Derartige andere therapeutisch wirksame Substanzen sind beispielsweise: β -Rezeptorenblocker, wie z. B. Propranolol, Pindolol, Metoprolol; Vasodilatatoren, wie z. B. Carbochromen; Beruhigungsmittel, wie z. B. Barbitursäurerivate, 1,4-Benzodiazepine und Meprobamat; Diuretica, wie z. B. Chlorothiazid; das Herz tonisierende Mittel, wie z. B. Digitalispräparate; blutdrucksenkende Mittel, wie z. B. Hydralazin, Dihydralazin, Prazosin, Clonidin, Rauwolfia-Alkaloide; Mittel, die den Fettsäurespiegel im Blut senken, wie z. B. Bezafibrat, Fenofibrat; Mittel für die Thromboseprophylaxe, wie z. B. Phenprocoumon; ACE-Hemmer, wie z. B. Ramipril, Captopril und Enalapril; NO-Synthase-Hemmer, wie z. B. L-Monomethylarginin, Nitroarginin und Aminoguanidin.

NO-freisetzende Verbindungen, ihre pharmakologisch annehmbaren Salze und pharmazeutische Präparate, welche solche Verbindungen oder ihre pharmakologisch annehmbaren Salze als Wirkstoffe enthalten, können bei der Behandlung bzw. Vorbeugung von infektiös und nicht-infektiös bedingtem Krankheitsgeschehen vom Typ SIRS eingesetzt werden. Beispiele für Krankheiten mit SIRS infektiöser Genese, bei denen erfundungsgemäß die Verabreichung von NO-freisetzenden Substanzen angezeigt ist, sind septischer Schock, akute Arthritis und akute Peritonitis. Beispiele für Krankheiten mit SIRS nicht-infektiöser Genese sind hämorrhagische, allergische und traumatische Schockzustände, rheumatoide Arthritis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Pancreatitis.

Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen ist bei oraler Verabreichung pro menschlichem Individuum eine Tagesdosis von etwa 0,5 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 20 mg, angemessen. Auch bei anderen Applikationsformen liegt die Tagesdosis in ähnlichen Mengenbereichen, d. h. im allgemeinen ebenfalls bei 0,5 bis 100 mg/Mensch. Die Tagesdosis kann in mehrere, z. B. 2 bis 4, Teilverabreichungen aufgeteilt werden, sie kann aber auch kontinuierlich, z. B. in Form einer Infusion oder mit Hilfe eines therapeutischen Systems gegeben werden.

Beispiele für erfundungsgemäß verwendbare NO-freisetzende Verbindungen

1. N-Ethoxycarbonyl-3-morpholino-syndnonimin (Molsidomin)
2. 3-Morpholino-syndnoninium-chlorid (SIN-1)
3. Nitroglycerin
4. Isosorbiddinitrat
5. Isosorbidmononitrat
6. Nicorandil
7. N-(4-Methoxybenzoyl)-3-(cis-2,6-dimethylpiperidino)syndnonimin (Pirsidomin)
8. 3-(cis-2,6-Dimethylpiperidino)syndnoninium-hydrogentartrat
9. 3-(3,3-Dimethylthiomorpholino)-syndnoninium-hydrogenmaleinat
10. 4-Hydroxymethyl-furoxan-3-carbonsäureamid
11. N,N'-Di-isopropyl-furoxan-3,4-dicarbonsäureamid (Ipramidil)
12. Natriumnitroprussid
13. Pentaerythrityltetranitrat
14. S-Nitroso-N-acetyl-penicillamin
15. Phenylsulphydroxamsäure
16. S-Nitroso-captopril
17. 3-t-Amyl-1,2,3,4-oxtriazolium-5-olat
18. Isoamylnitrit
19. N-(3-Nitrito-2,2-dimethyl-propanoyl)-L-cysteinethylester
20. 4-Ethyl-2-hydroximino-5-nitro-3-hexenamid (FK 409)
21. 3-(3-Chlor-2-methylphenyl)-1,2,3,4-oxtriazolium-5-(N-(4-methoxyphenylsulfonyl)carbamoyl)iminat
22. Diethylamin-NO-Komplex (DEA/NO)
23. Spermin-NO-Komplex (SPER/NO)
24. 4-Phenyl-3-phenylsulfonyl-furoxan

In vivo-Modell zur pharaökologischen Bestimmung der Wirkung der Verbindungen auf die Hämodynamik sowie auf die Respiration und die Blutparameter.

An männlichen Schweinen (18 bis 22 kg) erfolgt zunächst eine Vollnarkose durch intramuskuläre Injektion von Ketaminchlorid (20 mg/kg). Nach Einsetzen der Narkose erfolgt die Weiterleitung der Anästhesie mit einer Dauerinfusion von Natriumpentobarbital (3 mg/kg/h, i.v.). Nach Tracheotomie werden die Tiere mit einem Gemisch aus Raumluft und Sauerstoff beatmet. Anschließend erfolgt die Präparation der Vena und Arteria femoralis, um die Application von Substanzen und die Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz mit Hilfe eines Statham P23Ac-Drucktransducers zu gewährleisten. Des weiteren wird ein Ballonkatheter über die V.jugularis in die A.pulmonaris plaziert, um den Pulmonalwiderstand zu messen. Blutgase und pH werden regelmäßig zur Überwachung der Narkose mittels eines automatischen Blutanalysegerätes gemessen.

Die Tiere wurden in drei Gruppen mit jeweils 5 bis 6 Individuen eingeteilt. Gruppe 1 erhielt eine Infusion von Kochsalz ("Kontrolle"). Gruppe 2 erhielt eine Dauerinfusion von Lipopolysaccharid (LPS) (E.coli 111:B04, 15 µg/kg/h) ("LPS"). Gruppe 3 erhielt ebenfalls eine LPS-Dauerinfusion, zusätzlich aber kurz vor der LPS-Gabe eine Bolus-Injektion der Testsubstanz sowie, parallel zum LPS, eine Dauerinfusion der Testsubstanz.

Die erhaltenen Meßwerte sind in der folgenden Tabelle 1 angegeben. Als Testsubstanz erhielt Gruppe 3 das SIN-1 (Beispieldsubstanz 2), die Meßwerte finden sich in der Spalte "LPS+SIN-1". Bei der Bolusinjektion kurz vor der LPS-Gabe wurden 0,025 mg/kg SIN-1 gegeben, bei der parallel zum LPS erfolgenden Dauerinfusion 5 µg/kg/h.

Tabelle 1

Effekt der SIN-1-Gabe auf die verschiedenen hämodynamischen Parameter vor und nach der Gabe von Lipopolysaccharid in anästhesierten Schweinen.

In der Zeile "CV" ist der Ausgangswert vor der LPS-Gabe angegeben, in der Zeile " $\Delta(180')$ " der nach 180 Minuten gemessene Unterschied zu diesem Ausgangswert.

Es bedeuten:

BD = mittlerer arterieller Blutdruck;

HF = Herzfrequenz;

dp/dt = Kontraktilität;

PAD = mittlerer arterieller Pulmonalarteriendruck;

HZV = Herzzeitvolumen;

PVR = pulmonaler vaskulärer Widerstand (angegeben in % des Ausgangswertes der Kontrolle)

	Parameter	Kontrolle	LPS	LPS+SIN-1	
35	BD (mm Hg)	CV $\Delta(180')$	115±4 -7±3	111±1 -64±1	115±4 -35±3
40	HF (b/min)	CV $\Delta(180')$	107±4 -4±2	106±5 37±7	110±4 -4±2
45	dp/dt (mm Hg/ sec)	CV $\Delta(180')$	2157±52 -84±22	2234±43 -1433±34	2213±52 -884±22
50	PAD (mm Hg)	CV $\Delta(180')$	13±4 4±2	14±2 15±6	12±4 4±2
55	HZV (ml/min)	CV $\Delta(180')$	4118±54 -114±24	4090±62 -2200±231	4156±122 -1400±264
60	PVR (%)	CV $\Delta(180')$	100±5 8±7	104±4 275±20	111±11 75±16

Beispiele pharmazeutischer Präparate

Beispiel 1

Gelatineweichkapseln enthaltend:

Molsidomin	5 mg	5
Aus Kokosfett fraktioniertes Triglyceridgemisch	150 mg	10
Kapselinhalt	155 mg	

Beispiel 2

Gelatineweichkapseln enthaltend:

3-Morpholino-syndnoniminiumchlorid (SIN-1)	4 mg	15
Aus Kokosfett fraktioniertes Triglyceridgemisch	150 mg	
Kapselinhalt	154 mg	

Beispiel 3

Injektionslösung enthaltend pro ml:

4-Hydroxymethyl-furoxan-3-carbonamid	5 mg	25
Natriumchlorid	9 mg	
Wasser zu Injektionszwecken ad	1 ml	

Beispiel 4

Injektionslösung enthaltend pro ml:

Isosorbidmononitrat	5 mg	35
Natriumchlorid	9 mg	
Wasser zu Injektionszwecken ad	1 ml	

Beispiel 5

Injektionslösung enthaltend pro mol:

Molsidomin	5 mg	45
Natriumchlorid	9 mg	
Wasser zu Injektionszwecken ad	1 ml	

Beispiel 6

Injektionslösung enthaltend pro mol:

Nitroglycerin	1 mg	55
Polyethylenglykol 400	0,3 mg	
Natriumchlorid	9 mg	
Wasser zu Injektionszwecken ad	1 ml	

Beispiel 7

Injektionslösung enthaltend pro ml:

Natriumnitroprussid	1 mg	65
Natriumchlorid	9 mg	
Wasser zu Injektionszwecken ad	1 ml	

Beispiel 8

Injektionslösung enthaltend pro ml:

5	3-(cis-2,6-Dimethylpiperidino)-sydnoniminium-hydro-	5 mg
	gentartrat	
	Natriumchlorid	9 mg
	Wasser zu Injektionszwecken ad	1 ml

10

Beispiel 9

Tabletten enthaltend:

15	Molsidomin	5 mg
	Maisstärke	150 mg
	Milchzucker	60 mg
	Mikrokristalline Cellulose	50 mg
20	Magnesiumstearat	2 mg
	Natriumcarboxymethylstärke	25 mg

Beispiel 10

25 Tabletten enthaltend:

30	Isosorbiddinitrat	50 mg
	Maisstärke	150 mg
	Milchzucker	60 mg
	Mikrokristalline Cellulose	50 mg
	Polyvinylpyrrolidon	20 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
35	Natriumcarboxymethylstärke	25 mg

Beispiel 11

40 Tabletten enthaltend:

45	Pirsidomin	25 mg
	Maisstärke	150 mg
	Milchzucker	60 mg
	Mikrokristalline Cellulose	50 mg
	Polyvinylpyrrolidon	20 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
	Natriumcarboxymethylstärke	25 mg

50

Beispiel 12

Tabletten enthaltend:

55	4-Hydroxymethyl-furoxan-3-carbonamid	20 mg
	Maisstärke	45 mg
	Milchzucker	94 mg
	Magnesiumstearat	1 mg
60	Maisquellstärke	7,5 mg
	Natriumstärkeglykolat	3 mg

65

Beispiel 13

Tabletten enthaltend:

3-Morpholino-sydnonimin-chlorid (SIN-1)	5 mg	5
Maisstärke	150 mg	
Milchzucker	60 mg	
Mikrokristalline Cellulose	50 mg	
Magnesiumstearat	2 mg	
Natriumcarboxymethylstärke	25 mg	10

Beispiel 14

Tabletten enthaltend:

15

Nicorandil	20 mg	
Maisstärke	150 mg	
Milchzucker	60 mg	
Mikrokristalline Cellulose	50 mg	20
Polyvinylpyrrolidon	20 mg	
Magnesiumstearat	2 mg	
Natriumcarboxymethylstärke	25 mg	

25

Beispiel 15

Rektale Arzneiform enthaltend:

30

Molsidomin	5 mg	
Suppositoriengrundmasse ad	2 g	

35

Beispiel 16

Dragees enthaltend:

Molsidomin	5 mg	
Maisstärke	100 mg	
Lactose	60 mg	
sec. Calciumphosphat	30 mg	
lösliche Stärke	3 mg	
Magnesiumstearat	2 mg	
kolloidale Kieselsäure	4 mg	45

45

Beispiel 17

Dragees enthalten:

50

Isosorbidmononitrat	30 mg	
Maisstärke	100 mg	
Lactose	60 mg	
sec. Calciumphosphat	30 mg	55
lösliche Stärke	3 mg	
Magnesiumstearat	2 mg	
kolloidale Kieselsäure	4 mg	

60

Patentansprüche

1. Verwendung von NO-freisetzenden Substanzen als Wirkstoffe zur Vorbeugung und Behandlung von systemischen Entzündungssyndromen (SIRS).

65

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Sydnonimin oder ein Sydnoniminiumsalz eingesetzt wird, bevorzugt Molsidomin, SIN-1, Pirsidomin, das 3-(cis-2,6-Dimethylpiperidino)sydnoniminiumhydrogentartrat oder das 3-(3,3-Dimethyl-1,4-thiazin-4-yl)sydnoniminiumhydrogenmaleinat.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Furoxan eingesetzt wird, bevorzugt das 4-Hydroxymethyl-2-oxyfurazan-3-carbonsäureamid.
4. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein 1,2,3,4-Oxtriazolium-5-olat oder ein 1,2,3,4-Oxtriazolium-5-iminat eingesetzt wird.
5. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Sulfhydroxamsäure eingesetzt wird.
6. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein S-Nitrosothiol eingesetzt wird.
7. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 4-Ethyl-2-hydroximino-5-nitro-3-hexenamid eingesetzt wird.
8. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Salpetrigsäureester oder ein Salpetersäureester eingesetzt wird.
9. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Anlagerungsverbindung von NO an ein Amin oder ein NO-Metall-Komplex eingesetzt wird.
10. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß eine NO-freisetzende Verbindung bei SIRS infektiöser Genese, bevorzugt beim septischen Schock, bei akuter Arthritis oder bei akuter Peritonitis eingesetzt wird.
11. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß eine NO-freisetzende Verbindung bei SIRS nicht-infektiöser Genese, bevorzugt bei hämorrhagischen, allergischen oder traumatischen Schockzuständen, bei rheumatoider Arthritis, bei Colitis ulcerosa, bei Morbus Crohn oder bei Pancreatitis, eingesetzt wird.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)